

Aus der Frauenklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. R. Kepp

Das Verhalten
der alkalischen Leukozytenphosphatase bei
der Ratte nach Applikation von
thyreotropem Hormon und weiblichen
Geschlechtshormonen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hartmut Röhr
aus Wolfsburg

Gießen 1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. R. Kepp

Das Verhalten
der alkalischen Leukozytenphosphatase bei
der Ratte nach Applikation von
thyreotropem Hormon und weiblichen
Geschlechtshormonen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hartmut Röhr
aus Wolfsburg

Gießen 1971

Aus der Bibliothek
des Herrn Mitglied Herrn Dr. H. Löffler
Leiden, den 10. April 1904

Das Verhalten
der alkalischen Leukozyten bei
der Rote nach Applikation von
thyrotoxischen Hormon und weiteren
Geschicklichkeiten

IN AUFTRAG DER UNIVERSITÄT

zur Prüfung der Dissertation
des Herrn Mitglied Herrn Dr. H. Löffler
Leiden, den 10. April 1904



Dekan: Prof. Dr. H. J. Staudinger
Referent: Prof. Dr. P. Bailer
Korreferent: Prof. Dr. H. Löffler

INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	Seite
1.	Die alkalische Leukozytenphosphatase - - - - -	3
2.	Die ALP beim Menschen - - - - -	4
	A. Spontane ALP-Aktivitätsänderungen - - - - -	4
	a) Nicht geschlechtsgebundene Reaktionen der ALP - - - - -	4
	α) Physiologische ALP-Aktivi- tätsänderungen	
	β) Pathologische ALP-Aktivi- tätsänderungen	
	b) Geschlechtsgebundene Reaktionen der ALP - - - - -	6
	α) Physiologische ALP-Aktivi- tätsänderungen	
	β) Pathologische ALP-Aktivi- tätsänderungen	
	B. Induzierte ALP-Aktivitätsänderungen - - - - -	8
3.	Die ALP beim Tier - - - - -	9
4.	Die ALP in vitro - - - - -	9
II	Fragestellung - - - - -	10
III	Eigene Untersuchungen	
1.	Material - - - - -	12
2.	Methodik - - - - -	12
	A. Versuchsanordnung - - - - -	12
	B. Zytochemische Bestimmung der ALP-Aktivität - - - - -	15

IV	Ergebnisse	Seite
1.	Statistische Berechnungen - - - - -	18
2.	Tierexperimentelle Untersuchungen - - - -	19
	A. Hauptbefunde - - - - -	19
	B. Nebenfunde - - - - -	37
V	Diskussion - - - - -	39
VI	Zusammenfassung - - - - -	45
VII	Literaturverzeichnis - - - - -	48

I E I N L E I T U N G

1. Die alkalische Leukozytenphosphatase

Die alkalische Leukozytenphosphatase (ALP) ist eine Gruppe von gelelektrophoretisch trennbaren Isoenzymen (6,13). Der Struktur nach ist sie ein zinkhaltiges Protein (47). Ihr Name erklärt sich aus ihrem in alkalischen Milieu (PH 8,6 - 9,4) liegenden Wirkungsoptimum, ihrem Vorkommen in Leukozyten sowie ihrer Funktion als Hydrolase, speziell Phosphomonoesterase. Als solche katalysiert sie De- und Transphosphorilierungsvorgänge (33).

Die Erstbeschreibung einer alkalischen Phosphatase lag 1907 von SUZUKI (53) vor. KAY (25) postulierte schon 1929, daß die alkalische Phosphatase auch in den Leukozyten vorkommen müsse. Ihr topischer Nachweis in den Leukozyten gelang aber erstmals 1946 NACHSTEIN (57) mit einer zytochemischen Methode.

TRUEBOWITZ (54) und ALTER (1) stellten die Hypothese auf, daß die genetische Information für die Synthese des Phosphataseenzym im Chromosom 21 lokalisiert sei. Die Befunde erniedrigter ALP-Aktivität bei chronischer myeloischer Leukämie sowie erhöhter Aktivität beim Monogolismus schienen diese Vermutung zu stützen (1, 54, 57). - Bekanntlich kann durch Chromosomenuntersuchung bei chronischer myeloischer Leukämie in 90 % der Fälle das sog. Philadelphia-Chromosom, eine Chromosomendeletion 21, nachgewiesen werden, während beim Monogolismus eine Trisomie 21 vorliegt. - Diese Ansicht wurde allerdings von LEKKER u. HEIMLEYER (33) nicht geteilt.

2. Die ALP beim Menschen

Obwohl die Höhe der ALP-Aktivität in jedem Menschen individualspezifisch ist und zu ihrer Bestimmung mehrere modifizierte Methoden zur Verfügung stehen (33), stellt die ALP dennoch in der Humanmedizin ein wesentliches Kriterium zur Beurteilung verschiedener physiologischer und pathologischer Reaktionen des Organismus dar.

A Spontane ALP-Aktivitätsänderungen

a) Nicht geschlechtsgebundene Reaktionen der ALP

4) Über das Verhalten der ALP im Kindesalter liegen einige Veröffentlichungen namhafter Autoren vor. Aus diesen Publikationen läßt sich eine physiologische Beziehung zwischen ALP und Lebensalter erkennen.

PLEMMER (39) bestimmte die ALP bei Kindern aller Altersklassen. Er fand generell erhöhte Indexwerte, wobei Knaben und Mädchen keine unterschiedlichen ALP-Aktivitäten aufwiesen.

LEBLER (34) ermittelte für Kleinkinder einen gleich hohen Indexbereich. Dieser lag mehr als doppelt so hoch wie der Durchschnittswert, den er selbst als Normalwert für Erwachsene beiderlei Geschlechts angab (34).

Beide Autoren (32, 37) teilten für Neugeborene bis zum 10. Tag nach der Geburt Phosphataseaktivitäten mit, die sogar über die obere Grenze des normalen kindlichen Indexbereiches hinausgingen. SKALAKOVA und Mitarbeiter (49) fanden, daß sich die ALP-Indexwerte mit zunehmendem Lebensalter bis zu Beginn der Pubertät an die Erwachsenenwerte angleichen.

ß) Die wohl größte praktische Bedeutung hat die Bestimmung des ALP-Index in der Hämatologie erlangt. Aus der Vielzahl beschriebener ALP-Aktivitätsveränderungen bei Erkrankungen des erythropoetischen, leukopoetischen, thrombopoetischen und retikuloendothelialen Systems seien exemplarisch zwei Beispiele angeführt.

1946 wies WACHSTEIN (57) erstmals auf die sehr niedrige oder völlig fehlende ALP-Aktivität bei chronischer myeloischer Leukämie hin. Im Gegensatz dazu beschrieben verschiedene Autoren normale bzw. erhöhte Phosphataseindexwerte für leukämioide Reaktionen und die myeloproliferativen Krankheiten (26, 27, 28, 33, 48, 58). Durch diesen Sachverhalt war ein bedeutsames Kriterium für die Differentialdiagnose zwischen chronischer myeloischer Leukämie und Osteomyelofibrose sowie zwischen Polyglobulie und Polyzythämie gegeben. Dabei sprechen erhöhte Indexwerte jeweils für Osteomyelofibrose bzw. Polyzythämie (27, 28, 48).

Mehrere Arbeitskreise beobachteten das Verhalten der ALP auch bei der Lymphogranulomatose, dem Plasmozytom sowie weiteren Parenchym- und Stromaneoplasien des lymphatischen und -leukopoetischen Systems (8, 26, 48, 58). Wie BRUSSEL u. Mitarbeiter (11) sowie FLURY u. WEGMANN (19) berichteten, spiegeln sich bei diesen Krankheiten Schübe in einem Anstieg, Remissionen in einem Absinken des Phosphataseindex wieder.

Da somit Krankheitsphase und Therapieerfolg weitgehend die Indexhöhe beeinflussen, reicht nach Meinung der Autoren die Aussagekraft der ALP - anders als bei den oben erwähnten Erkrankungen - zu einer differentialdiagnostischen Abgrenzung verschiedener Krankheitsbilder dieser Gruppe nicht aus. Jedoch soll sie bei gesicherter Diagnose zur Verlaufskontrolle geeignet sein.

SHRAMKOVA u. Mitarbeiter (49, 50) überprüften die ALP in über 400 Fällen von Infektionskrankheiten. Dabei stellte sich heraus, daß im Gegensatz zu bakteriellen Infektionskrankheiten reine Virusinfekte wie Windpocken, Röteln, Masern, Mumps, Meningoenzephalitis (mit Ausnahme der Arbovirusmeningoenzephalitis) in der Regel keine erhöhten Phosphataseindexwerte aufwiesen. ALP-Aktivitätserhöhungen ließen sich im Verlauf dieser Krankheiten erst bei bakterieller Superinfektion nachweisen.

HOWICH u. Mitarbeiter (38) verfolgten die Phosphataseindices im Verlauf einiger Lebererkrankungen. Sie fanden nur bei Cholangiohepatitis und Metastasenleber deutlich erhöhte ALP-Indexwerte.

Widersprüchliche Ergebnisse wurden über das Verhalten der ALP bei Verschlussikterus, Leberzirrhose und epidemischer Hepatitis veröffentlicht (23, 29, 38).

b) Geschlechtsgebundene Reaktionen der ALP

a) über Beziehungen der ALP zu physiologischen Gegebenheiten bzw. Vorgängen wie Geschlecht, mensuellem Zyklus und Schwangerschaft liegen bisher in der Literatur nur einige Mitteilungen vor.

SHRAMKOVA u. Mitarbeiter (49) konnten die Beobachtung VARNOTTIS (56), daß Frauen im Vergleich zu Männern durchschnittlich höhere ALP-Indexwerte aufweisen, statistisch belegen. Untersuchungen von BAUER-SIC (5)

führten jedoch zu der Einschränkung, daß nur Frauen zwischen Menarche und Menopause höhere Durchschnittswerte als Männer aufweisen.

Bestimmungen des Phosphataseindex während des mensuellen Zyklus ergaben eine zyklusabhängige Änderung der ALP-Aktivität mit einem Gipfel um den Ovulationstermin und einem Minimum zur Zeit der Menstruation (5, 35, 41). In 26 biphasischen Zyklen regelmäßig menstruierender Frauen konnten BAILER u. ALTMANN (2) einen zweigipfligen Aktivitätsverlauf feststellen. Dabei wurde das erste Maximum nach 15 Tagen, das zweite nach 24 Tagen erreicht.

Eine Reihe von Autoren beobachtete im Verlauf der normalen Schwangerschaft eine fortschreitende Zunahme der ALP-Aktivität (5, 7, 10, 14, 15, 22, 32). Wie insbesondere HAERING (21) und QUIGLEY (44) beschrieben, wurden unter der Geburt sowie in den ersten Tagen post partum Maximalwerte und etwa sechs Wochen später wieder Normalwerte erreicht.

Dieses geschlechts-, zyklus- und schwangerschaftsspezifische Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase zeigt Parallelen zur alkalischen Gewebsphosphatase. Für letztere wurde in den Kapillarendothelzellen und Deckepithelzellen des Endometriums eine zyklische Aktivitätsänderung (45), in der Placenta während der Schwangerschaft bis zur Geburt eine kontinuierliche Aktivitätszunahme nachgewiesen (17).

β) Das Verhalten der ALP bei pathologisch verlaufender Schwangerschaft wurde in einigen Veröffentlichungen be-

schrrieben.

Die für zwei Patientinnen mit Blasenmole publizierten Inderwerte lagen wesentlich höher als die ALP-Höchstwerte, die der gleiche Autor für normale Schwangerschaften mitteilte (21).

SADOVSKY (46) berichtete, daß die Phosphataseindizes mehrerer Patientinnen im Zustand der Präeklampsie lange vor Einsetzen der ersten klinischen Symptome eine Verzögerung der im Verhältnis zur Schwangerschaftsdauer zu erwartenden Aktivitätszunahme zeigten.

Eine Mitteilung LAMETTS (9) über erniedrigte ALP-Werte bei Extrauterin graviditäten im Vergleich zu normalen Schwangerschaften konnte BRAW (52) nicht bestätigen.

B Induzierte ALP-Aktivitätsänderungen

Einen Beweis dafür, daß neben einer Vielzahl anderer Substanzen auch Hormone einen Einfluß auf die ALP auszuüben vermögen, erbrachten 1959 VALENTINE u. Mitarbeiter (38, 55). Sie beobachteten nach Applikation von ACTH und Nebennierenrindensteroiden eine Zunahme der ALP-Aktivität. Diese Versuchsergebnisse dienten ihnen zur Erklärung des ALP-Anstieges in Stress-Situationen wie z.B. Trauma, Operation, Infektion, Schwangerschaft und Geburt. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten ein Jahr später WILTSHAW u. MOLONEY (59).

BAILER u. ROTHE (4) konnten zeigen, daß nicht nur Hormone des Interrenalendocriniums, sondern auch weibliche Geschlechtshormone eine Zunahme der ALP-Aktivität hervorrufen können. Patientinnen ohne Ovarialfunktion,

denen sie unter vergleichbaren Bedingungen thyreotropes Hormon, Östradiolbenzoat und Progesteron injiziert hatten, reagierten nur bei Gabe von Östradiolbenzoat mit einem signifikanten ALP-Anstieg.

Weiter fanden BAILER u. AMTMANN (2) bei den Zyklen von zwölf Frauen mit hormonaler Kontrazeption im Gegensatz zu den Zyklen hormonell unbeeinflusster Frauen keinen zweigipfligen Aktivitätsverlauf.

3. Die ALP beim Tier

Die Grundlage für tierexperimentelle Arbeiten über die ALP schuf POSEN (42), der darauf hinwies, daß die ALP in den Leukozyten fast aller Nichtmammaria und Mammaria in artspezifischer durchschnittlicher Indexhöhe vorkommt.

Aus der Vielzahl von Tierexperimenten im Zusammenhang mit der ALP sind hier nur Untersuchungen an männlichen sowie ovariectomierten und hysterectomierten weiblichen Ratten von Interesse, die ergaben, daß die Verabfolgung von Östradiolbenzoat zu einem hohen Anstieg der ALP führte (3).

4. Die ALP in vitro

EBADI u. MCCOY (18) gelang es, an isolierten Kaninchenleukozyten durch Verabfolgung von Östradiolbenzoat und Progesteron Aktivitätsanstiege der ALP hervorzurufen. Die Autoren erklärten die unterschiedliche Höhe der Aktivitätsanstiege nach Gabe der beiden Hormone mit deren unterschiedlicher Substitution am Steroidgrundgerüst.

PLENERT (40) indessen konnte bei isolierten Leukozyten nach ACTH, Hydrokortison und Prednisolon keine Aktivitätssteigerung beobachten.

II F R A G E S T E L L U N G

Aufgrund der beschriebenen spontanen Aktivitätsänderungen beim Menschen in Abhängigkeit von Geschlecht, Zyklus sowie normaler und gestörter Schwangerschaft, ferner aufgrund der östrogeninduzierten Aktivitätsanstiege bei Mensch und Tier sowie schließlich der erwähnten in vitro Versuche ließ sich eine Einwirkung der weiblichen Geschlechtshormone auf die ALP vermuten.

Außerdem schien nach den durch ACTH und Nebennierenrindensteroiden ausgelösten ALP-Anstiegen auch ein Einfluß des Interrenalendocriniums auf die ALP annehmbar. Eine Abhängigkeit der ALP vom Regelsystem der Schilddrüse mußte nach den bisherigen Ergebnissen jedoch verneint werden.

Da Ovar und Nebennieren funktionell aber auch mit dem Regelsystem der Schilddrüse verbunden sind, ergab sich die Frage, ob und ggf. unter welchen Umständen ein Eingriff in das Thyreoidalendocrinium eine ALP-Aktivitätsänderung auslösen könnte. Bei den engen, jedoch weitgehend ungeklärten Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Ovar, für die sich in der Literatur zahlreiche Beispiele finden (16, 30, 51), schien eine Einflußnahme auf die ALP durch thyreotropes Hormon allein bzw. gemeinsam mit Östradiolbenzoat in Form eines Synergismus oder

Antagonismus denkbar.

Dieser Frage konnte nur im Tierexperiment nachgegangen werden. Nun hatten aber GUMBRECHT und LOESER (20) gerade im Tierversuch nachweisen können, daß nicht nur Ovar und Schilddrüse, also die innersekretorischen Drüsen selbst, sich wechselseitig beeinflussen, sondern daß auch dem Uterus, also einem Erfolgsorgan, ein vermittelnder Einfluß zwischen Ovar und Schilddrüse zukommt, indem die Östrogenwirkung auf die Schilddrüse nach Passage des Uterus verändert wird. Wenn also eine vom Gonadalendocrinium abhängige Wirkung der Schilddrüse auf die ALP bestände, wäre demzufolge ein Unterschied zwischen hysterektomierten und nicht hysterektomierten Tieren zu erwarten.

Schließlich sollte untersucht werden, welche Geschlechtshormone - Gonadotropine oder Ovarialhormone - auf die ALP einwirken. Es galt herauszufinden, ob Gonadotropine einen Effekt auf die ALP ausüben und ggf. ob eine etwaige Wirkung direkt oder indirekt über eine Stimulierung der Ovarien zustande kommt. Im ersten Fall wäre sowohl bei ovariektomierten als auch bei nicht operierten, im letzteren Fall nur bei nicht operierten Tieren, eine ALP-Aktivitätsänderung zu erwarten.

III EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. MATERIAL

Bei den Versuchstieren handelte es sich um weibliche Albinoratten vom gleichen Stamm mit einem Gewicht zwischen 150 und 300 g.

Die Haltung dieser Tiere war standardisiert hinsichtlich:

- a) Raum (Temperatur, Licht, Lüftung)
- b) Käfig (Größe, Reinigung)
- c) Fütterung (Fertigfutter in Preßform)

2. METHODIK

A. Versuchsanordnung

Die Ratten wurden in die Kollektive I bis VI eingeteilt. Die Kollektive I,II,III,IV,VI bestanden aus je 10 Tieren, Kollektiv V aus 5 Tieren.

Zu jedem Kollektiv gehörte ein von vornherein definiertes Reservetier.

Unter Äthernarkose wurden die Tiere der Kollektive I,II, V und VI ovariektomiert und hysterektomiert, diejenigen des Kollektivs III nur ovariektomiert. Dies geschah, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch physiologische Abläufe im Ovar bzw. durch beschriebene Veränderungen der Östrogenwirkung auf die Schilddrüse nach Passage des Uterus (20) zu vermeiden.

Die jungen Ratten des Kollektivs IV wurden nicht operiert, um das Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase in Abhängigkeit von exogener Stimulation des intakten Genitaltraktes zu untersuchen.

Vor der Operation wurde von jeder Ratte eines Kollektivs anhand von jeweils zwei Ausstrichen der mittlere präoperative ALP-Ausgangswert zytochemisch bestimmt. Dieser Wert ist das arithmetische Mittel der ALP-Aktivitäten dreier aufeinanderfolgender Tage, was im Hinblick auf den viertägigen Zyklus der Ratte von Bedeutung ist.

Nach der Operation wurde bei den Kollektiven I,II,III,V, VI das Abklingen des Operationsstress anhand der Abnahme der ALP-Aktivität verfolgt. Dazu wurden die ALP-Indices alle zwei Tage kontrolliert, bis postoperative Werte erreicht waren, die den präoperativen Ausgangswerten entsprachen. Die Konstanz der postoperativen ALP-Aktivitäten wurde durch drei Werte gesichert, deren arithmetisches Mittel den mittleren postoperativen ALP-Ausgangsindex ergab.

Danach wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen den Ratten des Kollektivs I täglich 2 IE, denen der Kollektive II und III 0,2 IE thyreotropes Hormon (Thyreostimulin^R) subkutan injiziert. Die Tiere der Kollektive IV und V erhielten an vier aufeinanderfolgenden Tagen subkutan jeweils 5 IE PMS = Pregnant Mare Serum Gonadotrophin (Anteron^R) zusammen mit 0,5 IE HCG = Human Chorionic Gonadotrophin (Progynol^R). Hierbei fiel der erste Tag der Gabe der Hormone PMS und HCG mit dem durch Vaginalzytologie ermittelten Proöstrus zusammen. Die ALP-Indexwerte wurden während der Medikation täglich, im Zeitraum danach jeden zweiten Tag solange kontrolliert, bis das Ausgangsniveau erreicht war bzw. mit Sicherheit keine ALP-Aktivitätsänderungen mehr zu erwarten waren. Daraufhin wurde den Tieren der Kollektive II und III 0,2 IE thyreotropes Hormon gemeinsam mit 0,002 mg Östradiolbenzoat (Progynon^R B oleosum) ad 1 ml reines Olivenöl subkutan appliziert. Die Verdünnung mit Öl war notwendig, um bei den geringen Hormonmengen injizierbare Volumina zu erhalten. Wiederum wurden die ALP-Werte während der Medikation täglich, danach jeden zweiten Tag bis zum Erreichen des Ausgangsniveaus bestimmt.

Dem Vergleichskollektiv VI wurde an fünf aufeinanderfolgenden Tagen täglich 0,9%ige NaCl-Lösung subkutan injiziert. Auch hier wurden die ALP-Indexwerte während der Applikation täglich, danach alle zwei Tage bestimmt. Nachdem das Erreichen des Ausgangsniveaus durch drei Indexwerte gesichert war, wurde 0,9%ige NaCl-Lösung gemeinsam mit Olivenöl subkutan verabfolgt. Dadurch sollte untersucht werden, ob die verwendeten Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel einen Einfluß auf die ALP-Aktivität ausüben.

Es wurde darauf geachtet, daß die zu vergleichenden Substanzen weder in ungleichen Volumina noch in ungleichen Lösungsvermittlern gegeben wurden.

Kollektiv	Operation	1. Medikation	2. Medikation
I	Ovariectomie + Hysterektomie	2 IE TSH	
II	Ovariectomie + Hysterektomie	0,2 IE TSH	0,2 IE TSH + 0,002 mg Öb
III	Ovariectomie	0,2 IE TSH	0,2 IE TSH + 0,002 mg Öb
IV	-----	5 IE PMS + 0,5 IE HCG	
V	Ovariectomie + Hysterektomie	5 IE PMS + 0,5 IE HCG	
VI	Ovariectomie + Hysterektomie	0,9%ige NaCl	0,9%ige NaCl + Olivenöl

Tab.I: Operationen und Medikation bei Ratten der Kollektive I - VI.

PMS: Pregnant Mare Serum Gonadotrophin;
HCG: Human Chorionic Gonadotrophin;
TSH: Thyreotropes Hormon;
Öb: Östradiolbenzoat.

B Zytochemische Bestimmung der ALP-Aktivität

Blutstropfen aus den Schwanzspitzen der Ratten wurden auf sorgfältig entfetteten Objektträgern ausgestrichen. Um einen etwaigen Fehler durch Leukozyten aus perifokalen Entzündungen im Bereich der Einstichstelle zu vermeiden, wurden die ersten Blutstropfen stets verworfen. Von jeder Ratte wurden jeweils zwei Ausstriche demselben Arbeitsgang unterworfen. In den Leukozyten dieser Blutausstriche erfolgte dann die zytochemische Bestimmung der ALP-Aktivität durch das Azokupplungsverfahren nach MENTEN, JUNGE und GREEN (31). Diese von KAPLOW (24) in die Hämatologie eingeführte und von MERKER (33) in Bezug auf Inkubationszeiten und Reproduzierbarkeit verbesserte Simultanmethode wurde in der leicht modifizierten Form nach BAUER-SIC (5) angewendet.

Das Prinzip dieser Methode besteht in der Ausnutzung der hydrolytischen Funktion der ALP.

Die Unspezifität dieses Enzyms erlaubt das Angebot auch körperfremder phosphathaltiger Substrate, von welchen enzymatisch bei PH 9,4 die Phosphatgruppe freigesetzt wird. Im gleichen Reaktionsschritt bildet sich aus dem primären Reaktionsprodukt des Substrats und dem Kuppler das Endprodukt in Form eines sichtbaren Farbstoffpräzipitats. Das alkalische Milieu von 9,4 hält dabei ein Puffer aufrecht. Die Stärke des Präzipitats gilt als Maß für die ALP-Aktivität. Dabei korreliert das Präzipitat nicht mit der tatsächlich vorhandenen Enzymaktivität, sondern mit der nach Fixierung verbleibenden Restaktivität, die der effektiven Aktivität proportional ist. Aus dieser Tatsache erklärt sich ein Nachteil, den die zytochemische gegenüber der biochemischen Methode aufweist: Sie erlaubt nur relative d.h. semiquantitative Rückschlüsse auf die Enzymaktivität. Als Vorteil ist demgegenüber zu werten, daß infolge der Strukturserhaltung des Leukozyten ein topischer Enzymnachweis in jedem einzelnen Leukozyten möglich ist. Außerdem sind die zur Untersu-

chung benötigten Materialmengen und der methodische Fehler gering (12,33,39).

Die Ausführung der Methode nach BAUER-SIC im Detail:

1. Lufttrocknung der Blutausstriche ca. zwei Stunden lang, um ein vorzeitiges Lösen des Ausstrichs vom Objektträger zu vermeiden.
2. Anschließend Fixation in Formoldampf über 15 min bei 20° C.
3. Gründliches Spülen der Ausstriche in fließendem Wasser, Lufttrocknung.
4. Inkubation bei 4° C zwei Stunden lang in folgendem, jeweils frisch angesetztem Substratgemisch (pH 9,4): 70 mg Phosphorsäure- α -Naphthylester in 100 ml 2%igem Barbitalnatrium, 140 mg Variaminblausalz B konz. in 40 ml 2%igem Barbitalnatrium. Beide Mischungen werden zunächst getrennt angesetzt, dann gemischt und durch zwei Schleicher-Schüll-Schwarzband-Filterpapiere filtriert. Die Inkubation erfolgt in Küvetten.
5. Gründliches Spülen der Ausstriche in fließendem Wasser, Lufttrocknung.
6. Gegenfärbung mit Meyers Hämalaun über 8 min.
7. 20 min Spülen in fließendem Wasser, Lufttrocknung.
8. Einbettung in Gelatinol.

Zum Ausschluß unspezifischer Färbereaktionen wurden mit hitzeinaktivierten Ausstrichen in substratlosen Küvetten stichprobenartig Kontrollen durchgeführt.

Zur Auswertung wurden insgesamt 100 neutrophile Granulozyten pro Blutausstrich unter 1000facher Vergrößerung und Climmersion ausgezählt. Jeder Granulozyt wurde je nach Reaktionsausfall des Farbstoffniederschlags in Anlehnung an MERKER u. HEILMEYER (33) in eine der sechs Aktivitätsklassen eingestuft:

- 0 = Keine Reaktion.
- 1 = Eben beginnende, eindeutig erkennbare braune Farbstoffniederschläge im Zellzentrum, diffus oder granulär.
- 2 = Inhomogene Farbstoffniederschläge, zur Zellperipherie fortschreitend, Zytoplasmarand meist noch frei.
- 3 = Homogen verteilte Niederschläge in der ganzen Zelle, meist granulär, Zelle noch transparent, Zytoplasma noch erkennbar.
- 4 = Fleckenweise Zunahme der Farbstoffniederschläge, schwarz aussehend; Transparenz in diesen Zellbezirken schwindend; Kern noch gut erkennbar.
- 5 = Homogene Ausfüllung der ganzen Zelle mit schwarzen Farbstoffniederschlägen ohne jede Transparenz; Zellkern teils überlagert, teils noch erkennbar.

Die Anzahl der auf die einzelnen Klassen entfallenden Granulozyten wurde mit dem jeweiligen Klassenfaktor multipliziert. Die Summe der Einzelprodukte aus Granulozytenzahl und jeweiligem Klassenfaktor ergab den Phosphatase-Index (12,24) des Blutausriches.

Beispiel für die Berechnung des Phosphatase-Index:

Reaktionsklasse = Klassenfaktor	Anzahl der Neutro- philen Granulozyten	Einzelprodukte der Phosphataseaktivität
0	4	0
1	16	16
2	21	42
3	45	155
4	9	36
5	5	25
Phosphatase-Index		254

IV E R G E B N I S S E

1. Statistische Berechnungen

Die statistische Berechnung der Ergebnisse erfolgte, sofern nicht ausdrücklich anders vermerkt, mit mehrfachen Varianzanalysen nach dem Winer'schen Modell. Geprüft wurde:

1. Zeitliche Änderungen der Kurven
2. Paralleler Verlauf von Kurven verschiedener Gruppen
3. Unterschiede zwischen den Gesamtmittelwerten der Gruppen.

Falls Kurven verschiedener Gruppen parallel verliefen und keine Unterschiede der Gesamtmittelwerte bestanden, wurden die Kurvenverläufe als gleichartig betrachtet.

Die Streubreite der Einzelwerte (Standardabweichung) wurde nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}} \text{ berechnet.}$$

Für die Berechnung des mittleren Fehlers der Mittelwerte galt die Formel

$$s_{\bar{x}} = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}}}{\sqrt{n}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Herrn Professor Dr. J. Dudek, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation an der Universität Gießen, bin ich für die statistischen Berechnungen dankbar.

2. Tierexperimentelle Untersuchungen

A. Hauptbefunde

Kollektiv I

Der mittlere postoperative Ausgangswert lag bei einem ALP-Index von 268. Noch während der Verabfolgung von täglich 2 IE thyreotropen Hormons über fünf Tage erfolgte ein signifikanter ALP-Anstieg. Der Gipfel bei einem mittleren Maximum von 389 wurde einen Tag nach der letzten Hormongabe erreicht.

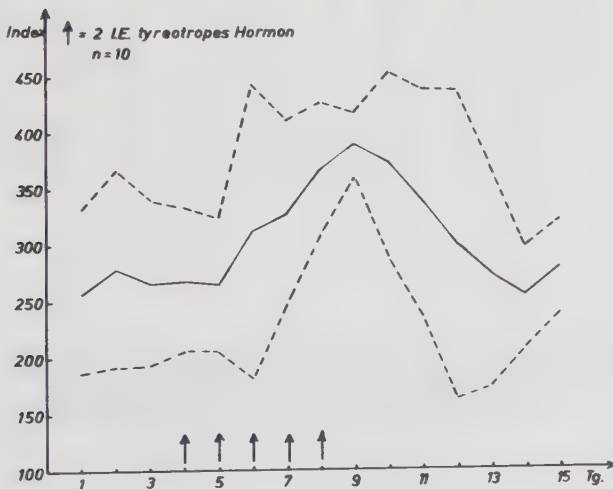


Abb. 1: Das Verhalten der ALP-Mittelwerte nach Applikation von thyreotropem Hormon bei Ratten des Kollektivs I. Der 2s-Bereich ist angegeben.

I n d i c e s

Tag	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1	272	252	263	272	302	249	323	223	206	220
2	258	285	282	300	391	271	279	250	246	233
3	280	285	291	302	217	260	285	195	243	305
4	280	285	291	302	217	303	290	231	231	257
5	237	239	271	271	270	236	320	232	261	308
6	257	252	259	250	236	404	354	373	361	365
7	290	286	305	320	259	389	353	358	360	353
8	333	359	345	397	332	410	335	386	387	383
9	376	376	395	410	395	377	367	404	384	406
10	409	416	383	383	393	309	297	383	343	393
11	389	332	376	378	414	257	296	343	288	306
12	326	346	364	384	383	216	239	279	205	254
13	338	306	302	313	312	227	197	239	215	263
14	257	285	255	244	291	234	266	257	219	233
15	266	246	267	286	268	296	315	288	263	300

Tab. II: Aktivitäts-Indices der ALP vor, während und
nach Applikation von täglich 2 IE TSH am
4.,5.,6.,7.,8. Tag bei Ratten des Kollektivs I.

Tag	x	n	s	x + 2s	x - 2s
1	258	10	73	331	184
2	279	10	88	367	191
3	266	10	74	340	192
4	268	10	64	332	204
5	264	10	61	325	203
6	311	10	130	441	180
7	327	10	82	410	244
8	366	10	58	425	308
9	389	10	29	418	359
10	371	10	81	452	289
11	338	10	101	439	236
12	299	10	138	438	161
13	271	10	98	369	172
14	254	10	45	299	208
15	279	10	40	320	239

Tab.III: Indexmittelwerte der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 2 IE TSH am 4.,5.,6.,7.,8. Tag bei Ratten des Kollektivs I.

Kollektiv II

Die mittlere postoperative Ausgangsaktivität betrug 281. Nach fünftägiger Verabfolgung von täglich 0,2 IE thyreotropen Hormons, also einer gegenüber Kollektiv I um eine Zehnerpotenz niedrigeren Dosis, stieg die Aktivität ebenfalls signifikant an. Der Gipfel wurde 1 Tag nach der letzten Applikation bei einem mittleren Phosphataseindex von 325 erreicht.

Dagegen führte die Gabe von jeweils 0,2 IE thyreotropen Hormons gemeinsam mit 0,002 mg Östradiolbenzoat über fünf Tage zu einem signifikanten ALP-Anstieg mit einem hohen Indexmaximum von 420. Dieses wurde bereits am vierten Injektionstag, also noch innerhalb der Applikationszeit, erreicht.

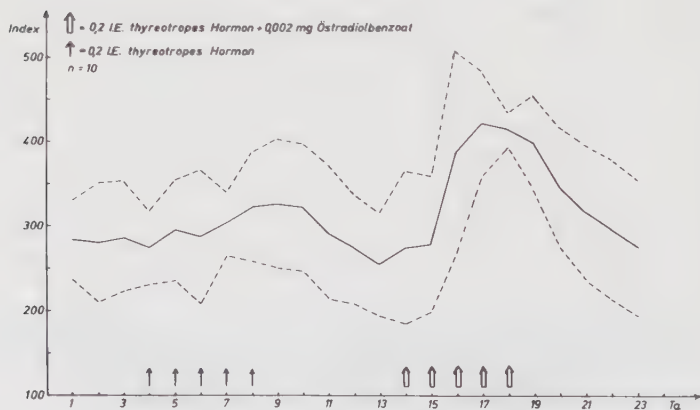


Abb. 2: Das Verhalten der ALP-Mittelwerte nach Applikation von thyreotropem Hormon und Östradiolbenzoat bei Ratten des Kollektivs II. Der 2s-Bereich ist angegeben.

Indices

Tag	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1	298	243	270	301	261	310	277	319	285	275
2	315	308	294	326	314	256	232	274	248	238
3	304	276	311	306	308	297	242	311	216	293
4	291	281	254	298	273	316	244	264	257	266
5	321	280	296	347	284	334	263	281	268	272
6	324	246	301	351	303	303	218	297	273	256
7	327	267	315	323	297	309	274	306	299	306
8	359	271	346	361	285	324	291	317	323	343
9	374	303	359	364	307	325	268	284	307	367
10	369	294	341	346	304	314	252	313	300	381
11	340	224	311	343	246	312	254	292	297	304
12	298	240	259	345	267	287	232	259	263	284
13	244	204	226	320	247	261	249	262	262	274
14	266	259	245	398	256	261	249	262	262	274
15	302	229	235	371	287	298	270	279	261	264
16	407	384	409	433	431	411	425	384	243	236
17	441	428	395	442	427	443	436	447	389	352
18	419	426	426	406	418	402	426	412	405	396
19	408	409	392	388	386	462	362	417	392	368
20	356	323	344	395	289	384	315	376	315	372
21	314	325	358	404	289	306	266	302	286	326
22	343	295	297	389	274	281	242	283	267	298
23	296	238	252	373	258	294	253	292	241	263

Tab. IV: Aktivitäts-Indices der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 0,2 IE TSH am 4., 5., 6., 7., 8. Tag und täglich 0,2 IE TSH gemeinsam mit 0, 002 mg Öb am 15., 16., 17., 18., 19. Tag bei Ratten des Kollektivs II.

Tag	x	n	s	x + 2s	x - 2s
1	283	10	46	330	237
2	280	10	70	350	210
3	286	10	65	351	221
4	274	10	44	318	230
5	294	10	58	353	236
6	287	10	78	365	209
7	302	10	38	340	263
8	321	10	62	384	259
9	325	10	75	401	250
10	321	10	76	398	244
11	292	10	78	371	213
12	273	10	64	338	208
13	254	10	61	315	193
14	273	10	89	362	183
15	279	10	80	359	199
16	386	10	118	505	267
17	420	10	62	482	357
18	413	10	21	435	391
19	398	10	56	454	341
20	346	10	70	417	276
21	317	10	79	396	238
22	296	10	82	379	213
23	276	10	80	356	196

Tab. V: Indexmittelwerte der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 0,2 IE TSH am 4., 5., 6., 7., 8. Tag und täglich 0,2 IE TSH zusammen mit 0,002 mg Öb am 15., 16., 17., 18., 19. Tag bei Ratten des Kollektivs II.

Kollektiv III

Dieses unterschied sich von Kollektiv II nicht in der Medikation, sondern nur in der vorgenommenen Operation, indem die Tiere lediglich ovariectomiert und nicht gleichzeitig auch hysterectomiert waren.

Ähnlich wie beim Kollektiv II kam es nach der Applikation von täglich 0,2 IE thyreotropen Hormons allein über fünf Tage zu einem mäßigen, aber signifikanten ALP-Anstieg mit einem Gipfel nach erfolgter Medikation.

Zu einer wesentlich höheren, signifikanten Aktivitätszunahme mit einem Gipfel am vierten Injektionstag führte analog zu Kollektiv II die fünftägige Injektion von jeweils 0,2 IE thyreotropen Hormons gemeinsam mit 0,002 mg Östradiolbenzoat.

Die mittleren postoperativen Ausgangswerte lagen bei 281 bzw. 291, die mittleren Maxima bei 321 bzw. 397.

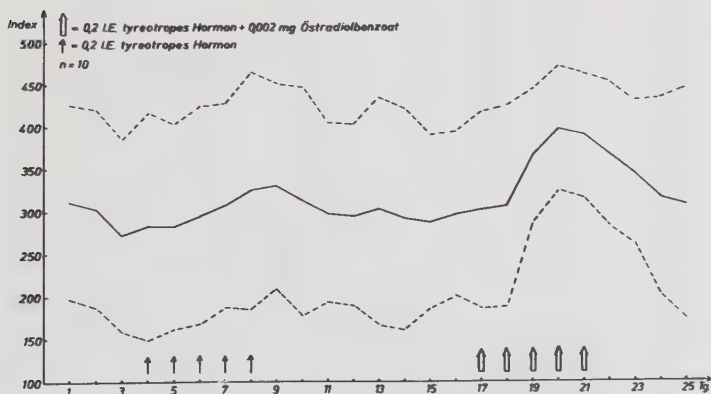


Abb. 3: Das Verhalten der ALP-Mittelwerte nach Applikation von thyreotropem Hormon und Östradiolbenzoat bei Ratten des Kollektivs III. Der 2s-Bereich ist angegeben.

Indices

Tag	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1	315	348	353	320	321	225	243	405	273
2	346	362	347	332	227	231	279	363	237
3	312	349	267	288	222	204	231	353	221
4	325	359	336	302	219	201	227	369	216
5	321	302	335	307	231	225	216	381	218
6	340	347	354	276	226	249	229	396	243
7	334	372	359	287	253	261	245	408	256
8	374	411	404	324	279	229	250	387	267
9	371	380	385	351	339	243	264	392	253
10	368	371	353	330	276	208	232	406	284
11	382	362	336	285	271	228	259	321	249
12	348	341	328	320	265	214	240	353	252
13	363	373	360	326	213	224	257	358	237
14	346	358	367	254	237	217	236	364	240
15	329	347	303	301	224	218	258	356	258
16	359	324	358	276	253	292	250	337	231
17	371	356	366	246	295	267	241	344	229
18	353	375	383	262	278	228	290	352	246
19	356	386	365	422	327	361	385	383	234
20	459	421	439	373	358	359	393	410	351
21	425	413	403	355	416	347	361	442	344
22	408	416	392	264	402	283	327	382	353
23	402	387	387	321	359	289	303	351	312
24	381	383	352	324	321	244	252	364	266
25	346	387	381	349	246	223	251	349	243

Tab. VI: Aktivitäts-Indices der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 0,2 IE TSH am 4., 5., 6., 7., 8. Tag und täglich 0,2 IE TSH zusammen mit 0,002 mg Östradiolbenzpat am 1., 10., 17., 20., 21. Tag bei Ratten des Kollektivs III.

Tag	x	n	s	x + 2s	x - 2s
1	311	10	113	424	198
2	302	10	117	420	185
3	271	10	113	385	158
4	283	10	135	418	148
5	281	10	121	403	160
6	295	10	127	423	167
7	308	10	121	430	186
8	325	10	141	466	183
9	330	10	121	452	209
10	314	10	135	449	178
11	299	10	106	406	192
12	295	10	105	401	189
13	301	10	134	435	166
14	291	10	130	421	160
15	288	10	102	390	185
16	297	10	97	394	200
17	301	10	116	416	185
18	307	10	117	424	189
19	364	10	78	443	285
20	397	10	74	471	322
21	390	10	73	463	317
22	369	10	86	456	283
23	346	10	84	431	261
24	318	10	116	434	202
25	309	10	135	444	174

Tab. VII: Indexmittelwerte der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 0,2 IE TSH am 4., 5., 6., 7., 8. Tag und täglich 0,2 IE TSH zusammen mit 0,002 mg Östradiolbenzoat am 17., 18., 19., 20., 21. Tag bei Ratten des Kollektivs III.

Kollektiv IV

Nach Applikation von täglich 5 IE PMS gemeinsam mit 0,5 IE HCG über vier Tage kam es zu einem signifikanten, hohen Aktivitätsanstieg von einem mittleren Ausgangsindex von 234 auf ein mittleres Maximum von 305, das am ersten Tag nach erfolgter Medikation erreicht wurde.

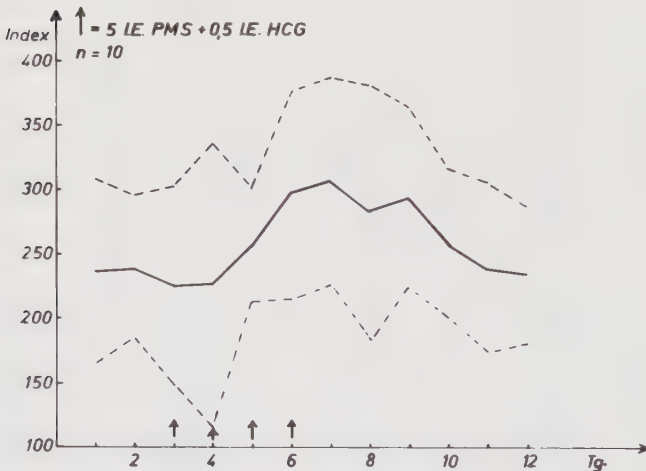


Abb. 4: Das Verhalten der ALP-Mittelwerte nach Applikation von PMS und HCG bei Ratten des Kollektivs IV. Der 2s-Bereich ist angegeben.

Indices

Tag	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1	303	250	242	223	285	206	231	204	187	243
2	262	223	269	268	267	227	236	221	184	236
3	235	256	257	284	239	219	206	174	159	226
4	290	244	265	299	273	194	134	177	189	204
5	271	233	266	284	286	235	223	246	249	271
6	301	242	286	285	313	263	283	277	386	332
7	367	336	317	349	294	258	237	308	285	300
8	350	318	333	322	295	277	228	249	203	247
9	302	327	328	314	326	264	218	289	274	281
10	285	291	286	270	282	250	212	231	230	240
11	297	278	263	234	247	223	236	217	193	202
12	270	270	262	220	244	210	231	214	197	219

Tab. VIII: Aktivitäts-Indices der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 5 IE PMS zusammen mit 0,5 IE HCG am 3.,4.,5.,6.,7. Tag bei Ratten des Kollektivs IV.

Tag	x	n	s	$x + 2s$	$x - 2s$
1	237	10	72	309	165
2	239	10	55	294	184
3	225	10	76	301	149
4	226	10	109	336	116
5	256	10	44	300	211
6	296	10	80	376	216
7	305	10	79	384	225
8	282	10	98	380	183
9	292	10	69	362	222
10	257	10	57	314	200
11	239	10	65	304	173
12	233	10	52	286	180

Tab. IX: Indexmittelwerte der AIP vor, während und nach Applikation von täglich 5 IE PMS zusammen mit 0,5 IE HCG am 3., 4., 5., 6., 7. Tag bei Ratten des Kollektivs IV.

Kollektiv V

Die Ratten dieses Kollektivs unterschieden sich von denen des nicht operierten Kollektivs IV nur dadurch, daß sie ovariectomiert und hysterectomiert waren. Ansonsten unterlagen sie den gleichen Versuchsbedingungen wie die Tiere des Kollektivs IV.

Einem mittleren Ausgangswert von 310 folgte nach Gabe von täglich 5 IE PMS gemeinsam mit 0,5 IE HCG nur eine leichte, nicht signifikante Aktivitätsbewegung bis zu einem mittleren Indexhöchstwert von 340.

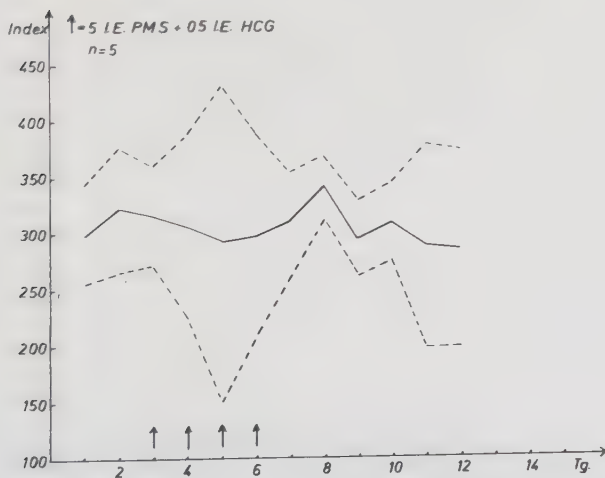


Abb. 5: Das Verhalten der ALP-Mittelwerte nach Applikation von PMS und HCG bei Ratten des Kollektivs V. Der 2s-Bereich ist angegeben.

I n d i c e s

Tag	I	II	III	IV	V
1	318	300	281	273	322
2	334	327	310	280	356
3	303	349	313	290	323
4	349	347	288	255	291
5	352	374	265	261	207
6	326	358	242	269	294
7	334	321	297	280	319
8	340	356	343	316	345
9	304	312	274	280	306
10	297	321	297	298	334
11	323	306	212	287	318
12	317	308	214	276	313

Tab. X: Aktivitäts-Indices der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 5 IE PMS zusammen mit 0,5 IE HCG am 3.,4.,5.,6.,7. Tag bei Ratten des Kollektivs V.

Tag	x	n	s	$x + 2s$	$x - 2s$
1	298	5	43	342	255
2	321	5	56	378	264
3	315	5	44	360	270
4	306	5	81	387	224
5	291	5	138	430	153
6	297	5	91	389	206
7	310	5	42	353	267
8	340	5	29	369	310
9	295	5	34	329	261
10	309	5	34	343	275
11	289	5	90	379	198
12	285	5	86	371	199

Tab. XI: Indexmittelwerte der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 5 IE PMS zusammen mit 0,5 IE HCG am 3., 4., 5., 6., 7. Tag bei Ratten des Kollektivs V.

Kollektiv VI

Die Verabfolgung von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung allein und gemeinsam mit 1 ml Olivenöl hat keine signifikanten Aktivitätsänderungen zur Folge.

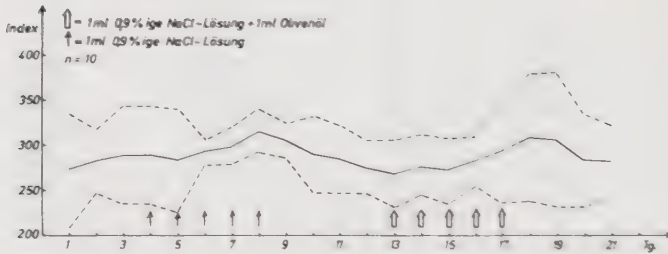


Abb. 5: Das Verhalten der ALP-Mittelwerte nach Applikation von physiologischer Kochsalzlösung und Olivenöl. Der 2s-Bereich ist angegeben.

Indices

Tag	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1	260	237	289	303	258	254	264	227	329	302
2	269	277	304	303	292	296	297	262	258	261
3	313	263	299	321	297	232	291	273	296	310
4	313	263	299	321	297	232	291	273	296	310
5	288	283	313	323	258	309	259	248	247	306
6	290	291	298	291	289	298	278	296	290	303
7	290	292	306	310	315	293	287	303	291	311
8	310	320	311	324	327	328	313	321	288	326
9	297	314	315	307	316	313	293	296	296	304
10	287	291	333	313	278	271	272	284	269	301
11	286	297	292	306	273	262	251	296	274	305
12	262	291	263	288	251	274	283	259	285	291
13	271	281	256	273	283	279	254	246	246	302
14	294	288	301	272	266	262	271	251	270	300
15	288	256	281	259	248	291	264	273	260	304
16	286	267	283	277	257	299	265	280	283	307
17	300	254	304	282	259	329	306	289	288	347
18	324	286	349	357	311	337	272	258	274	322
19	333	277	344	354	302	339	242	264	290	344
20	302	266	307	308	281	316	277	248	242	290
21	307	251	302	296	279	293	284	266	250	288

Tab. XII: Aktivitäts-Indices der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 0,5%iger NaCl-Lösung am 4., 5., 6., 7., 8. Tag und täglich 0,9%iger NaCl-Lösung zusammen mit Olivenöl am 14., 15., 16., 17., 18. Tag bei Ratten des Kollektivs VI.

Tag	x	n	s	x + 2s	x - 2s
1	272	10	64	336	207
2	281	10	36	318	245
3	289	10	53	342	236
4	289	10	53	342	236
5	283	10	57	340	225
6	292	10	13	306	278
7	299	10	20	320	279
8	316	10	24	340	292
9	305	10	18	323	286
10	290	10	41	331	248
11	284	10	37	321	247
12	275	10	29	304	246
13	269	10	36	305	232
14	277	10	34	311	243
15	272	10	36	308	236
16	282	10	28	310	253
17	295	10	57	352	238
18	309	10	69	378	239
19	306	10	74	381	232
20	283	10	51	335	232
21	281	10	40	321	241

Tab. XIII: Indexmittelwerte der ALP vor, während und nach Applikation von täglich 0,9%iger NaCl-Lösung am 4., 5., 6., 7., 8. Tag und täglich 0,9%iger NaCl-Lösung zusammen mit Olivenöl am 14., 15., 16., 17., 18. Tag bei Ratten des Kollektivs VI.

B. Nebenbefunde

Die präoperativen ALP-Ausgangswerte bewegten sich bei den Rattenweibchen im wesentlichen zwischen Indexwerten von 200 bis 350. Sie waren damit etwa 2 bis 10 mal so hoch wie die für den Menschen angegebenen Durchschnittswerte (39).

Dieser Befund stützt die Annahme, daß die Höhe des ALP-Indexbereiches für jede Spezies charakteristische ist (42).

Postoperativ fanden sich zunächst sehr hohe Indexwerte mit einem Gipfel am dritten Tage nach der Operation zwischen ALP-Indices von 350 bis 475.

Im allgemeinen wurde 10 bis 20 Tage nach der Operation das Ausgangsniveau wieder erreicht, z.T. auch vorübergehend unterschritten.

Da die Enzymaktivität bei allen Kollektiven postoperativ ähnliche Werte aufwies, wurde auf ihre Erwähnung und graphische Darstellung in dieser Phase verzichtet.

Eine am letzten Tage der hochdosierten Gabe von thyreotropem Hormon durchgeführte Gewichtskontrolle ergab bei den Tieren des Kollektivs I eine 10 - 20%ige Abnahme des Körpergewichts, die jedoch 14 Tage später wieder aufgeholt war. Dabei dienten als Vergleichsbasis Werte, die einen Tag vor Applikation gemessen wurden. Auffällig war das gleichzeitige Bestehen von Durchfällen sowie erheblicher Exzitation aller Tiere nur dieses Kollektivs. Alle diese Erscheinungen fehlten jedoch bei den Kollektiven, die thyreotropes Hormon in der niedrigeren Dosierung erhielten.

Während der Gabe der Gonadotropine PMS und HCG bei den nicht operierten Ratten des Kollektivs IV war - gemessen an der Dauer des Schollenstadiums im voraus-
gegangenen Zyklus - in Scheidenabstrichen eine Ver-
längerung des Östrus feststellbar. Erwartungsgemäß
fehlte diese Östrusverlängerung bei den ovariektom-
ierten Ratten des Kollektivs V.

In den Blutausrichen zeigte sich unter Gonadotro-
pingabe im Vergleich zum unbeeinflussten Zyklus eine
Rarefizierung der Leukozyten. Eine solche relative
Leukopenie trat aber nur bei den nicht operierten
Ratten, dagegen nicht bei den ovariektomierten Tie-
ren ein.

In diesem Zusammenhang sei der Befund erwähnt, daß
sich das Rattenblutbild nicht nur in der Morphologie
der Granulozyten (oft ringförmige Zellkerne), sondern
auch im Differentialblutbild (50 bis 75 % Leukozyten
sind physiologisch) wesentlich vom menschlichen Blut-
bild unterscheidet, ein Umstand, der die Auswertung
der Ausstriche wegen der damit verbundenen relativen
Seltenheit der Granulozyten zusätzlich erschwert.

Ein Auszählen in annähernd konstanter Schichtdicke war
- abgesehen von einer Beschränkung auf das mittlere
Drittel des Objektträgers zum Ausgleich der durch die
Ausstrichtechnik bedingten, unvermeidbaren Differenzen
zwischen den beiden äußeren Dritteln - gebunden an die
Unversehrtheit auch der roten Blutzellen. Deren Dar-
stellung wurde gegenüber dem Verfahren nach MERKER
eher durch die modifizierte Methode nach BAUER-SIC ge-
währleistet, wie Vorversuche ergaben.

V DISKUSSION

Die Untersuchungen ergaben, daß die fünftägige Injektion von jeweils 2 bzw. 0,2 IE thyreotropen Hormons sowohl bei ovariectomierten als auch bei ovariectomierten und hysterectomierten Rattenweibchen in beiden Dosierungen zu einem signifikanten ALP-Anstieg führte. Hierbei stellte sich für den Indexgipfel in allen Fällen dieselbe zeitliche Beziehung zur Phase der Hormonapplikation heraus.

Diese beiden Ergebnisse beinhalten eindeutig, daß subkutan appliziertes thyreotropes Hormon einen Effekt auf die alkalische Leukozytenphosphatase hat, der nicht an das Vorhandensein des Ovar-Endocriniums gebunden ist.

Dieses Resultat scheint im Gegensatz zu stehen zu Untersuchungen an Frauen mit fehlenden oder funktionslosen Ovarien, bei denen es nach Verabfolgung von 10 IE thyreotropen Hormons an drei aufeinanderfolgenden Tagen zu keiner Reaktion der ALP kam (4).

Bezogen aber auf das Körpergewicht und die Körperoberfläche erhielten die Ratten das zwei- bis zwanzigfache der Dosis, die den Frauen verabfolgt wurde. Da die zehnfach geringere Menge thyreotropen Hormons bei den Ratten nur ein wesentlich kleineres Aktivitätsmaximum hervorrief als die zehnfache Dosis, kann man folgern, daß die Reaktion der ALP auf thyreotropes Hormon dosisabhängig ist. Somit läßt sich der Widerspruch zu den am Menschen gewonnenen Ergebnissen als Dosisproblem deuten.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß nur bei Verabfolgung der zehnfachen Dosis, nicht aber unter der um

eine Zehnerpotenz kleineren Dosis von thyreotropem Hormon die erwähnten, als Zeichen einer Schilddrüsenüberfunktion gedeuteten Symptome wie Gewichtsabnahme, Exzitation und Durchfälle auftraten, mag die zehnfache Dosis als unphysiologisch anzusehen sein.

Zu prüfen bliebe allerdings noch, ob der ALP-Anstieg in seiner vollen Höhe auf einem eigenen Wirkungsmechanismus des thyreotropen Hormons beruht oder ob auch eine Stimulierung des Nebennierenrindensystems infolge der durch die Überdosierung hervorgerufenen Stresssituation eine Rolle spielt.

Immerhin wäre im Hinblick auf den gesicherten ALP-Effekt der niedrigeren Dosis TSH auch am Menschen bei Verdopplung des Produktes aus Dosis und Applikationszeit ein ALP-Anstieg zu erwarten. In weiteren Untersuchungen wäre ferner zu klären, ob die Beeinflussung der ALP durch thyreotropes Hormon auf direktem oder indirektem Wege erfolgt.

Anhand einer weiteren Versuchsreihe zeigte sich, daß die fünftägige subkutane Applikation von 0,2 IE TSH gemeinsam mit 0,002 mg Östradiolbenzoat bei ovariektomierten Rattenweibchen nach kürzerer Zeit einen wesentlich höheren ALP-Gipfel bewirkte als die Gabe der gleichen Dosis thyreotropen Hormons allein.

Wie aus schon oben erwähnten Resultaten hervorging, trat ein ALP-Anstieg vergleichbaren Ausmaßes als Reaktion auf Gabe von TSH allein erst in einer zehnfach höheren Dosis auf.

Demgegenüber entsprach das Verhalten der ALP bei gemeinsamer subkutaner Verabfolgung von Östradiolbenzoat mit TSH hinsichtlich zeitlicher Lage und Größenordnung des

ALP-Gipfels solchen Aktivitätsanstiegen, wie sie Rattenweibchen unter gleichen Versuchsbedingungen auch schon nach subkutaner Verabfolgung der gleichen Dosis Östradiolbenzoat **a l l e i n** aufwiesen (3).

Wie GUMBRECHT u. LOESER (21) in ihren grundlegenden Experimenten bereits nachgewiesen hatten, erlangte zwar intrauterin, nicht aber subkutan injiziertes Östrogen in diesem Dosisbereich eine Schilddrüsenwirksamkeit. Durch die gewählte Form der subkutanen Applikation war von vornherein ein vom Funktionszustand der Schilddrüse unabhängiger Effekt des Östradiolbenzoats auf die ALP gewährleistet.

Aus der Versuchsanordnung bzw. Applikationsform wie auch aus dem Vergleich der vorgenannten Ergebnisse ergibt sich, daß ein wesentlicher Synergismus oder Antagonismus des TSH in Form eines Östrogen- oder Antiöstrogeneffektes gegenüber dem Östradiolbenzoat auf die ALP nicht bestehen kann. Ferner kann man schließen, daß das Östradiolbenzoat für die hohe Zunahme der ALP-Aktivität verantwortlich sein muß.

Weiterhin zeigten vergleichende Untersuchungen an zwei Kollektiven von Rattenweibchen, die sich nur im Vorhandensein oder Fehlen des Uterus unterschieden, nach Medikation von jeweils 0,2 IE TSH allein, wie auch gemeinsam mit 0,002 mg Östradiolbenzoat über fünf Tage keine signifikanten Differenzen.

Daraus ist zu folgern, daß das Fehlen oder Vorhandensein des Uterus ohne Einfluß auf die ALP ist.

Obwohl enge Beziehungen zwischen Schilddrüse und Ovar bzw. Ovar, Uterus und Schilddrüse auf Grund klinischer

und tierexperimenteller Beobachtungen zu vermuten sind (16,20), scheint das Verhalten der ALP von solchen Zusammenhängen unbeeinflusst zu sein.

Dafür spricht, daß erstens die Einwirkung von thyreotropem Hormon auf die ALP nicht gebunden war an das Vorhandensein endogener Ovarialhormone, zweitens die Wirkung des Östradiolbenzoats zudem unabhängig von der Schilddrüsenfunktion eintrat, drittens die Effekte beider exogener Hormone durch Vorhandensein oder Fehlen des Uterus nicht verändert wurden.

Nachdem in den vorausgegangenen Versuchsreihen sichergestellt war, daß exogenes Östradiolbenzoat die ALP zu beeinflussen vermag, war es Ziel eines weiteren Experimentes, herauszufinden, ob möglicherweise ein Eingriff in das Regelsystem des Ovar-Endocriniums an anderer Stelle ebenfalls auf die ALP einwirken könnte. Ein geeignetes Mittel dazu stellten die exogenen Gonadotropine dar, von denen bekanntlich (51) dem PMS vorwiegend eine FSH-, dem HCG ausschließlich eine LH-Wirkung zukommt.

Die Resultate dieses Experimentes ließen erkennen, daß die mit dem ersten Zyklustag einsetzende viertägige Injektion von jeweils 5 IE PMS zusammen mit 0,5 IE HCG zwar bei Ratten mit intaktem Genitaltrakt, nicht jedoch bei ovariectomierten Tieren zu einem signifikanten ALP-Anstieg führte.

PMS und HCG vermögen also die ALP nicht unmittelbar, sondern nur direkt über ihre follikelstimulierende bzw. luteinisierende Wirkung auf die Ovarien zu beeinflussen. Sonst hätte auch bei den ovariectomierten Tieren eine Aktivitätserhöhung der Phosphatase eintreten müssen. Deren Ausbleiben kann letztlich nur dem Fehlen der exo-

genen Sexualhormone zugeschrieben werden.

Den experimentellen Beweis jedoch dafür, daß die Gonadotropine tatsächlich bei den nicht operierten Rattenweibchen eine Stimulation der Ovarien bewirkten, lieferte erst die Vaginalzytologie, mit deren Hilfe eine Verlängerung der Östrusdauer objektiviert werden konnte. Dabei stimmte das Ausmaß der Östrusverlängerung gut überein mit bekannten Ergebnissen, die für die Ratte nach gleicher Dosierung von PMS und HCG in der Literatur mitgeteilt worden waren (51).

weil darüber hinaus nur bei den nicht operierten Ratten unter Gonadotropineinfluß eine relative Leukopenie in den Blutaussstrichen festzustellen war, während sie bei den ovariektomierten Tieren fehlte, muß man schließen, daß sie auf die bekannte, Östrogenbedingte Hemmung der Knochenmarksfunktion zurückzuführen ist (16). Leukozytenzahl und Östrogenkonzentration verhalten sich also in gewisser Weise reziprok.

Interessanterweise fand sich eine zeitliche Beziehung zwischen Anzahl der Leukozyten und Phosphataseindex. Die ALP-Aktivität stieg nämlich nach Applikation von PMS und HCG mit fortschreitender Versuchsdauer in dem Maße an, wie die Leukozytenzahl sank.

Die Untersuchungsbefunde zeigen, daß endogen produzierte und exogen zugeführte Östrogene die ALP zu beeinflussen vermögen.

Ob der Phosphataseanstieg allerdings auf einen direkten Einfluß der Östrogene zurückgeht, oder ob er möglicherweise auf einer beschriebenen (16) östrogenbedingten Aktivierung des Nebennierenrindensystems sowie einer ebenfalls östrogenbedingten Verlängerung der Halbwertszeit der Kortikosteroide im Blut (16) beruht, müssen weitere Versuche klären.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Die bisher vorliegenden Untersuchungen über Aktivitätsänderungen der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) lassen eine Beeinflußbarkeit der ALP durch weibliche Geschlechtshormone sowie Hormone des Nebennierenrindenendocriniums vermuten. Da die Regelsysteme der innersekretorischen Drüsen Nebenniere, Ovar und Schilddrüse funktionell eng miteinander verknüpft sind, galt es herauszufinden, ob auch thyreotropes Hormon (TSH) die ALP beeinflussen könnte. Auf Grund beschriebener enger Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Ovar schien auch ein Synergismus oder Antagonismus von TSH in Form eines Antiöstrogen- oder Östrogeneffektes mit Östradiolbenzoat denkbar.

Weiterhin war zu untersuchen, ob außer innersekretorischen Drüsen auch Erfolgsorgane wie der Uterus über beschriebene Veränderungen der Östrogenwirkung auf die Schilddrüse einen Einfluß auf die ALP ausüben. Schließlich sollte herausgefunden werden, welche Hormone des Gonadalendocriniums - Gonadotropine oder Ovarialhormone - eine Wirkung auf die ALP ausüben imstande sind.

Die Untersuchungen wurden an ovariectomierten und hysterectomierten oder nur ovariectomierten oder nicht operierten Rattenweibchen vorgenommen.

An Hormonen wurden TSH allein sowie gemeinsam mit Östradiolbenzoat, des weiteren die exogenen Gonadotropine PHS und HCG subkutan injiziert.

Der Nachweis der ALP erfolgte zytochemisch mit dem Azokupplungsverfahren nach MERKER in modifizierter Form nach

Bauer-Sic.

Die subkutane Injektion von täglich 2 IE TSH über fünf Tage rief bei ovariektomierten und hysterektomierten Rattenweibchen einen hohen, signifikanten ALP-Gipfel hervor. Dagegen führte die Verabfolgung von täglich 0,2 IE TSH unter vergleichbaren Bedingungen nur zu einem mäßigen, wenn auch signifikanten ALP-Maximum. Die Aktivitätsmaxima wurden in beiden Dosierungen jeweils einen Tag nach der letzten Hormonapplikation erreicht. Die Verabfolgung von täglich 0,2 IE TSH gemeinsam mit 0,002 mg Östradiolbenzoat führte unter gleichen Versuchsbedingungen zu einem hohen, signifikanten Aktivitätsgipfel, der bereits am vierten Injektionstage erreicht wurde. Hierbei war kein signifikanter Unterschied zwischen ovariektomierten und hysterektomierten zu nur ovariektomierten Tieren erkennbar.

Die Injektion von jeweils 5 IE PMS zusammen mit 0,5 IE HCG führte nur bei nichtoperierten Tieren zu einem signifikanten ALP-Anstieg, nicht jedoch bei ovariektomierten und hysterektomierten Tieren.

Die Untersuchungen zeigen, daß TSH eine Aktivitätssteigerung der ALP auszulösen vermag. Der Widerspruch zu Untersuchungen an Frauen mit funktionslosen Ovarien, bei denen die Gabe von täglich 10 IE TSH an drei aufeinanderfolgenden Tagen keine Reaktion der ALP bewirkte, wird als Dosisproblem gedeutet.

Es finden sich keine Hinweise dafür, daß der wesentlich höhere Indexgipfel bei gleichzeitiger Applikation von

TSH und Östradiolbenzoat auf einem Synergismus beider Hormone beruht. Ein Antagonismus in Form eines Anti-östrogeneffektes des TSH konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Das Verhalten der ALP scheint von beschriebenen funktionellen Zusammenhängen zwischen Schilddrüse, Uterus und Ovar unbeeinflusst zu sein.

Die Gonadotropine PMS und HCG vermögen die ALP nicht direkt, sondern nur über eine Stimulation der Ovarien zu erhöhter Produktion und Ausschüttung von Ovarialhormonen zu beeinflussen.

VII L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALTER, A. A., S. L. LEE, M. POURFAR, G. DOBKIN:
Studies of Leukocyte Alkaline
Phosphatase in Mongolism: A Pos-
sible Chromosome Marker.
Blood, Vol. 22, 2 (1963), 165
2. BAILER, P., M. ANTMANN: Die alkalische Leukozyten-
phosphatase im menstruellen Zy-
klus der Frau mit und ohne hor-
monale Kontrazeption.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh.
(1970), im Druck
3. BAILER, P., J. FEHRING: Hormonelle Beeinflussung der
alkalischen Leukozytenphosphatase
bei der Ratte.
Blut (1970), im Druck
4. BAILER, P., P. ROTHE: Aktivitätsschwankungen der al-
kalischen Leukozytenphosphatase
nach Applikation von thyreotropem
Hormon und Östradiolbenzoat.
Z. Geburtsh. Gynäk. 173 (1970)
148
5. BAUER-SIC, P.: Signifikante Veränderung des al-
kalischen Leukozytenphosphatase-
Index während des menstruellen
Zyklus.
Acta endocr. 52 (1966), 130

6. BAXTER, M. F.: Leukocyte Alkaline Phosphatase.
Hartford Hosp. Bull. Vol. 23, 1
(1968), 19
7. BEAL, R. W., M. F. READ, P. A. TURVEY: Neutrophil
alkaline phosphatase in pregnancy.
J. clin. Path. Vol. 20 (1967), 749
8. BENNETT, J. M., L. HATHANSON, A. M. RUTENBURG:
Significance of Leukocyte Alka-
line Phosphatase in Hodgkin's
Disease.
Arch. intern. Med. Vol. 121,
(1968), 338
9. BERRETTA, L. R.: Sul valore semeiologico della
fosfatasi alcaline leucocitaria
nella diagnosi di gravidanza
ectopica.
Minerva ginec. (Torino) 14 (1962),
1138
10. BOREL, C., J. FREI, A. VANNOTTI: Leucocyte metabolism
in pregnancy.
Acta endocr. 35 (1960), 575
11. BRESSEL, D., S. LUTTE, N. HENNING: Die Bedeutung der
alkalischen Leukozytenphosphatase
bei retikulären und lymphatischen
Systemkrankheiten und bei der
Lymphogranulomatose.
Blut, Bd. VII (1961), 14

12. BRODELL, H., D. N. SWISHER: Studies of leukocyte alkaline phosphatase determined by clinically applicable histochemical method.
Clin. Res. Proc. (1954), 58
13. CANTAROW, A., B. SCHEPARTZ: Biochemistry 4 th, ed.,
pp. 239 - 242
W. B. Saunders Co., Philadelphia
and London, 1967
14. CHANG, I. W.: Clinical application of the neutrophil alkaline phosphatase test.
Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963),
903
15. CLIMIE, A. R. W., W. L. HEINRICH, I. J. FOSTER:
Neutrophilic Alkaline Phosphatase
Test.
Amer. J. clin. Path., Vol 38, 1
(1962), 95
16. DICZFALUSY, E., CH. LAURITZEN: Östrogene beim Menschen.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961
17. DOLEZALOVA, V., B. VECEREK: Die Aktivität der alkalischen Phosphatasen in der Placenta untergewichtiger, ausgetragener Neugeborener.
Z bl. Gynäk. 1 (1969), 12

18. EBADI, M., E. MC COY: Progesterone-Mediated Increases Of Leucocyte Alkaline Phosphatase In Rabbits.
Biochem. biophys. Acta (1966), 502
19. FLURY, R., T. WEGMANN: Das Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase beim Morbus Hodgkin.
Schweiz. med. Wschr. 94 (1964), 958
20. GUMBRECHT, P., A. LOESER: Die Funktion des Uterus bei der Wirkung der Ovarialhormone auf die Schilddrüse.
Arch. Gynäk. 167 (1938), 199
21. HAERING, M.: Das Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett.
Geburtsh. Gynäk. 2 (1964), 132
22. HARER, W. B., H. J. QUIGLEY: Alkaline Phosphatase Activity in Granular Leukocytes as a Test for Early Pregnancy.
Obstet. and Gynec. Vol. 17, 2 (1961), 238
23. IMMEL, E., W. TILLING: Die alkalische Leukozytenphosphatase in der Differentialdiagnose der Lebererkrankungen.
Med. Klin. 59 (1964), 895

24. KAPLOW, L. S.: A Histochemical Procedure for Localizing and Evaluating Leukocyte Alkaline Phosphatase Activity in Smears of Blood and Marrow.
Blood, Vol. X (1955), 1023
25. KAY, H. D.: Plasma phosphatase in osteitis deformans and other diseases of bone.
Brit. J. exp. Path. 10 (1929), 253
26. KEISER, G.: Die Bedeutung der alkalischen Leukozythenphosphatase.
Schweiz. Med. Wschr. 97 (1967), 245
27. KOCH, E., D. REMY: Die alkalische Leukozytenphosphatase in der Differentialdiagnose hämatologischer Erkrankungen.
Klin. Wschr. 1 (1960), 26
28. LAMBERS, K.: Die alkalische Phosphataseaktivität der Blutzellen bei Leukosen und anderen pathologischen Zuständen.
Z. klin. Med. 155 (1958), 176

29. LAMBERS, K., P. BAUER-SIC: Hydrolytische Enzyme
in der klinischen Diagnostik.
In: Zyto- und Histochemie in der
Hämatologie, 9. Freiburger Sym-
position, Hsgb. H. Merker, Springer,
Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963
30. MAQSOOD, M.: Thyreoidfunction in relation to
reproduction of Mammals and birds.
Biol. Rev. 27 (1952), 281
31. MENTEN, M. L., J. JUNGE, M. H. GREEN: A coupling
histochemical azo Dye test for
alkaline phosphatase in the
kidney.
J. biol. Chem. 153 (1944), 471
32. MERKER, H.: Die alkalische Leukozytenphospha-
tase und ihre diagnostische Be-
deutung.
Klin. Wschr. 38 (1960), 1228
33. MERKER, H., L. HEILMEYER: Die alkalische Phosphata-
se neutrophiler Leukozyten.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 253
34. MERKER, H.: Grundlagen zur klinisch-morpholo-
gischen Blutdiagnostik mit Hydro-
lasen.
In: Zyto- und Histochemie in der
Hämatologie, 9. Freiburger Sym-
position, Hsgb. H. Merker, Springer,
Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963

35. MÜLLER, D.: Zur Frage der endokrinen Beeinflussung der alkalischen Leukozytenphosphatase.
Blut, Bd. XIV (1967), 273
36. NOWICKI, L., H. WERNZE: Über die alkalische Leukozyten- und Serumphosphatase bei hepatobiliären Erkrankungen und Tumoren.
Ärztl. Forsch. 4 (1965), 194
37. PLENERT, W.: Cytochemische Studie über das Verhalten der alkalischen Phosphatase der Leukozyten beim Neugeborenen.
Folia haemat. 75 (1958), 378
38. PLENERT, W.: Methodische Studien zur Zytochemie der Leukozytenphosphatase.
II. Mitteilung: Der Einfluß einiger Hemmstoffe und verschiedener organischer Verbindungen auf die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase.
Histochemie 1 (1959), 178
39. PLENERT, W.: Studien zur Zytochemie der Leukozytenphosphatase im Kindesalter.
I. Mitteilung: Die alkalische Granulozytenphosphatase - Methodische Grundlagen und Normalwerte.
Folia haemat. 79 (1962), 273

40. PLENERT, W.: Studie zur Zytochemie der Leukozytenphosphatase im Kindesalter.
III! Mitteilung: Die Beeinflussung der ALP-Aktivität durch Steroidpräparate.
Folia haemat. 80 (1962), 52
41. POLISHUK, W. Z., H. ZUCKERMANN, Y DIAMANT: Alkaline Phosphatase Activity in Leucocytes During Menstrual Cycle.
Fert. and Steril. Vol. 19, 6 (1968), 901
42. POSEN, S! Alkaline Phosphatase.
Ann. intern. Med. 67 (1967), 183
43. PRITCHARD, J. H.: Leucocyte Phosphatase Activity in Pregnancy.
J. Lab. clin. Med. 50 (1957), 432
44. QUIGLEY, H. J., A. DAWSON, BONG HAK HYUN, R. PH. CUSTER: The Aktivity of Alkaline Phosphatase in Granular Leukocytes During Pregnancy and the Puerperium: A Preliminary Report.
Amer. J. clin. Path. Vol. 33, 2 (1960), 109
45. RUNGE, H., H. EBNER: Die Bedeutung der Histochemie für die Gynäkologie.
Klin. Fortschritte "Gynäkologie"
Hsgf. T. Antoine, Wien und Innsbruck, 1954

46. SADOVSKY, E., Y. Z. DIAMANT, H. ZUCKERMANN, W.Z.POLISHUK:
Leukocyte Alkaline Phosphatase In
Pre-Eclampsia.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76
(1969), 538
47. SCHMIDT, G.: Nonspecific Acid Phosphomono-
esterases.
In P. D. Moyer, H. Lardy,
K. Myrbeaek: The Enzyms, Vol. V,
S. 37, Academic Press, New York -
London, 1961
48. SCHUHMACHER, K.: Die Bedeutung der alkalischen Leu-
kozytenphosphatase für Differen-
tialdiagnose und Prognose maligner
Hämoblastosen.
Med. Welt 9 (1964), 1
49. SHRAMKOVA, L., E PROCHAZKOVA: Die alkalische Phos-
phatase in neutrophilen Leukozy-
ten bei Infektionskrankheiten.
Schweiz. med. Wschr. 98 (1968),
1325.
50. SHRAMKOVA, L., E. PROCHAZKOVA, M. NOVAK: Alkalische
Leukozytenphosphatase bei Menin-
gitis und Meningoenzephalitis.
Med. Klin. 64 (1969), 1748
51. STÄMMLER, H.-J.: Die gestörte Regelung der Ovarial-
funktion.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidel-
berg, 1964

52. STAFF, W. G., R. W. BURSLEM, L. POLLER: The Value of Leucocyte alkaline phosphatase determinations in the diagnosis of ectopic pregnancy.
J. clin. Path., Bd. 16 (1963), 124
53. SUZUKI, U., K. YOSHIMURA, K. TAKATSCHI: Zitiert nach Agus, S. G., R. P. Cox, M. J. Griffin:
Inhibition of alkaline phosphatase by cysteine and its analogues. Bull. Coll. Agric. Tokyo Imp. Univ. 7 (1907), 503
54. TRUBOWITZ, S., D. KIRMAN, B. MASEK: The leucocyte alkaline phosphatase in mongolism.
Lancet II (1962), 486
55. VALENTINE, W. M., J. H. FOLLETTE, D. H. SOLOMON, J. REYNOLDS: The Relationship of Leukocyte alkaline Phosphatase to "Stress", to ACTH and to Adrenal 17-OH-Corticosteroids.
J. Lab. clin. Med. 49 (1957), 723
56. VANNOTTI, A.: Die enzymatische Aktivität der Leukozyten in der menschlichen Physiopathologie und die klinische Bedeutung der biochemisch-analytischen und zellchemischen Nachweismethoden.
In: Zyto- und Histochemie in der Hämatologie, 9. Freiburger Symposium, Hsgb. H. Merker, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963

57. WACHSTEIN, M.: Alkaline phosphatase activity in normal and abnormal blood and bone marrow smears.
J. Lab. clin. Med. 31 (1946), 1
58. WEISSEL, M.: Die alkalische Leukozytenphosphatase.
II. Mitteilung: Das Verhalten der alkalischen Leukozytenphosphatase bei verschiedenen Krankheiten.
Z. ges. inn. Med. 13 (1963), 577
59. WILTSHAW, E., W. C. MOLONEY: Studies on various factors influencing leucocyte and phosphatase activity.
J. Lab. clin. Med. 47 (1956), 691

Ich danke Herrn Oberarzt Dr. med. PETER BAILER
für die Überlassung des Themas und die freund-
liche Beratung im Verlauf der Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Hartmut Röhr, wurde am 15. 4. 1945 als zweites Kind des Lehrers Georg Röhr und seiner Ehefrau Alice, geb. Wendlandt in Wolfsburg geboren.

Nach der Schulzeit in Wolfsburg und Braunschweig legte ich im Februar 1964 an der Gauß-Schule in Braunschweig das Abitur ab.

Das vorklinische Medizinstudium begann ich 1964 in Freiburg i. ., absolvierte dort die praktische Ausbildung für Sportmediziner, war im SS 1967 beurlaubt und machte im Februar 1968 in Freiburg das Physikum.

Das klinische Studium in Gießen schloß ich im Februar 1972 mit dem Staatsexamen ab.

FOTO-DRUCK LENZ • 63 Gießen • Riegelpfad 32/ Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449